

5. Степуро И. И. , Адамчук Р. И. , Пилетская Т. П., Степуро В. И., Маскевич С. А. // Биохимия. – 2000. - т. 65. -С. 1645-1658.
6. Helser M.A., Hotchkins J.H. //J. Agricult. Food Chem.- 1994.- V.42.- P.129-133.

## СОКРАТИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ СОСУДИСТЫХ ГЛАДКИХ МЫШЦ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: РОЛЬ ЭНДОТЕЛИНА

Ткаченко М.Н., Сагач В.Ф.

*Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, г. Киев*

Важную роль в возникновении артериальной гипертензии играют не только функциональные особенности мышечных элементов сосудистой стенки, но и состояние внутреннего слоя сосудов – эндотелия [2, 3, 4]. При артериальной гипертензии, как и при других патологических состояниях (атеросклероз, ишемия, реперфузионные повреждения, тромбоз, сахарный диабет, радиационное воздействие и др.), отмечается утрата адекватного контроля за величиной сосудистого тонуса и изменение содержания вазоактивных веществ эндотелиального происхождения. При гипертензии может повреждаться эндотелий сосудов. Это возможно при действии механических факторов, таких как повышение перфузионного давления, растяжения сосудистой стенки, увеличения напряжения сдвига [2, 5]. В последнее время интенсивно изучается роль в развитии артериальной гипертензии мощного вазоконстрикторного пептида эндотелина, синтезируемого эндотелием. Эндотелин может увеличивать сосудистый тонус посредством активации  $\text{Ca}^{2+}$ - каналов плазматической мембраны, мобилизации  $\text{Ca}^{2+}$  из внутриклеточных депо за счёт активации фосфолипазы C и образования инозитол-1,4,5-трифосфата, а также увеличения чувствительности сократительных белков к  $\text{Ca}^{2+}$  [1, 5, 7]. Известно, что уровень эндотелина у больных с гипертонической болезнью выше, чем у здоровых лиц [1, 3].

Цель работы состояла в исследовании участия эндотелина в сократительных ответах сосудистых гладких мышц (СГМ) гипертензивных крыс при их растяжении.

### *Материалы и методы исследования*

Исследования выполнены на изолированных препаратах воротной вены и грудного отдела аорты 6-8-месячных крыс линии Вистар-Киото (контрольная группа) и линии Окамото-Аоки с врождённой артериальной гипертензией. Проведено три серии экспериментов. В I серии изу-

чали зависимость длина-сила СГМ крыс контрольной группы и с врождённой артериальной гипертензией. Во II серии – влияние эндотелина-1 ( $10^{-9}$  моль/л, Sigma, США), а в III – ингибитора эндотелинпревращающего фермента фосфорамидона ( $3 \cdot 10^{-6}$  моль/л, Sigma, США) на сократительные ответы СГМ при их растяжении у контрольных и гипертензивных животных. Системное артериальное давление, которое измеряли неинвазивным методом в хвостовой артерии крыс, составляло у нормотензивных животных в среднем 110-120 мм рт.ст., а у спонтанно гипертензивных – колебалось от 160 до 190 мм рт.ст.

Сократительная активность СГМ на растяжение с силой до 8-14 мН регистрировалась с помощью механоэлектрического преобразователя 6МХ1С. Рассчитывали длину мышцы, характерную для её максимального сокращения ( $L_{\max}$ ), жесткость мышцы, которая определялась как отношение прироста сократительной силы к изменению длины препарата при его растяжении. Для тестирования сосудистой реактивности на препаратах аорты использовали эндотелийзависимый агонист мускариновых рецепторов ацетилхолин ( $10^{-7}$  моль/л). Обработку результатов проводили методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

### *Результаты и их обсуждение*

Дополнительное дозированное растяжение полосок воротной вены с врождённой артериальной гипертензией силой 1-13 мН приводило к росту амплитуды фазных сокращений. При увеличении силы растяжения до 15 мН прирост амплитуды сокращений СГМ достигал максимальных значений и составлял  $+170,0 \pm 12,0$  % относительно исходной величины. Это соответствовало  $L_{\max}$ . На полосках крыс контрольной группы  $L_{\max}$  отмечалось при силе растяжения 10 мН, а прирост амплитуды сокращений при этой силе составлял  $+135,0 \pm 10,0$  % относительно исходной величины. Таким образом, у животных с врождённой артериальной гипертензией установлено смещение кривой амплитуда фазных сокращений (в % к исходной) – сила растяжения СГМ вправо. Это свидетельствует о том, что максимальный сократительный ответ СГМ достигался при большей силе растяжения. Увеличивается при этом и степень ответа СГМ на дозированное растяжение.

При гипертензии наблюдается резкое уменьшение амплитуды дилаторных ответов на ацетилхолин на аортальных полосках крыс. Иногда ответы на ацетилхолин изменяются даже качественно, то есть становятся констрикторными.

Ранее показано, что в развитии сократительных реакций СГМ при их растяжении принимает участие эндотелий и вазоактивные вещества эндотелиального происхождения (а именно эндотелин), которые могут оказывать стимулирующее воздействие на сокращения сосудистых

гладкомышечных клеток [6]. Эндотелин-1 в концентрации  $10^{-9}$  моль/л оказывал активирующее действие на спонтанную сократительную активность гладких мышц воротной вены нормотензивных крыс. К 15-й мин перфузии сосудистых полосок раствором, содержащим эндотелин-1 амплитуда сокращений СГМ увеличивалась на  $60,0 \pm 4,5$  %. Приложение в этих условиях аналогичной растягивающей силы приводило к более значительному увеличению амплитуды сокращений сосудистых препаратов. Прирост амплитуды сокращений полосок достигал максимальных значений при силе растяжения 5 мН и составлял  $+153,0 \pm 14,0$  % относительно исходной величины. Этот прирост оставался высоким при силе растяжения до 10-12 мН. Изменение длины полоски приводило к более крутому подъёму кривой амплитуда сокращений – сила растяжения СГМ ( $p < 0,02$ ). Итак, перфузия эндотелином приводит к тому, что СГМ нужно меньшее растяжение, чтобы ответить большим сокращением.

Дополнительное растяжение полосок гипертензивных крыс на фоне эндотелина-1 не приводило к существенному приросту амплитуды сокращений СГМ.  $L_{\max}$  отмечалось при растягивающей силе 11-13 мН. У гипертензивных крыс обнаружилось значительное уменьшение стимулирующего влияния эндотелина на сокращения СГМ.

Для выяснения вовлечения эндотелина в реакции СГМ был использован ингибитор эндотелинпревращающего фермента фосфоридамидон [4]. В наших экспериментах к 15-й мин перфузии раствором, содержащим фосфоридамидон, полосок воротной вены нормотензивных крыс их спонтанная сократительная активность уменьшилась на  $23,0 \pm 5,0$  %. Прирост амплитуды сокращений СГМ достигал максимума при силе растяжения 7 мН и составлял  $+70,0 \pm 6,0$  % относительно исходной величины ( $p < 0,001$ ). При дальнейшем увеличении силы растяжения прирост амплитуды сокращений СГМ постепенно уменьшался. Это позволяет считать, что именно эндотелин является наиболее вероятным участником изучаемой реакции СГМ.

Дополнительное растяжение полосок гипертензивных животных на фоне фосфоридамидона приводило к угнетению силы сокращений СГМ.  $L_{\max}$  отмечалось при силе 1 и 2 мН, а амплитуда сокращений при этом составляла  $+20,0 \pm 2,0$  % и  $+14,0 \pm 1,3$  % соответственно относительно исходной величины. Таким образом, влияние фосфоридамидона на препаратах СГМ крыс с врождённой артериальной гипертензией более выражено, чем на полосках нормотензивных животных.

Полученные результаты свидетельствуют, что в повышении сосудистого тонуса у гипертензивных крыс определённую роль может играть вовлечение эндотелина. Эндотелин не стимулирует сократительную активность СГМ гипертензивных крыс в отличие от нормотензивных. Это может быть результатом того, что практически все эндотелиновые рецепторы у гипертензивных животных, через которые эндоте-

лин реализует своё влияние, задействованы в максимальной степени. Поэтому перфузия сосудистых полосок эндотелином не обуславливает его стимулирующее влияние на развитие активных миогенных реакций СГМ. О вовлечении эндотелина в реализацию зависимости длина-сила СГМ свидетельствует и значительно большее угнетающее действие фосфорамидона.

### *Литература*

1. Сагач В.Ф. Эндотелии и сердечно-сосудистая система // Физиол. журн. – 1998. – 44, № 1-2. – С. 103-111.
2. Хаютин В.М. Механорецепция эндотелия артериальных сосудов и механизмы защиты от развития гипертонической болезни // Кардиология. – 1996. – 36, № 7. – С. 27-35.
3. Kramer B.K., Ackermann M., Kohler S.M., Riegger G.A. Role of endothelin in hypertension // Clin. Investig. – 1994. – 72, № 2. – P. 88-93.
4. Lee R.M., Owens G.K., Scott-Burden T. et al. Pathophysiology of smooth muscle in hypertension // Can. J. Physiol. and Pharmacol. – 1995. – 73, № 5. – P. 574-584.
5. Masaki T. Possible role of endothelin in endothelial regulation of vascular tone // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 1995. – 35. – P. 235-255.
6. Tkachenko M.N., Sagach V.F. Length-tension dependence in vascular smooth muscle: possible participation of endothelin // Experientia. – 1995. – 51, № 9-10. – P. 936-940.
7. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S. et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells // Nature. – 1988. – 332, № 6163. – P. 411-415.

## **МЕХАНИЗМЫ РЕДОКС-РЕГУЛЯЦИИ ДЕПОНИРОВАНИЯ ОКСИДА АЗОТА В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ: ГИПОТЕЗА**

<sup>1</sup>Шебеко В.И., <sup>1</sup>Солодков А.П., <sup>2</sup>Манухина Е.Б., <sup>3</sup>Ванин А.Ф.

<sup>1</sup>*Государственный медицинский университет, г. Витебск,*

<sup>2</sup>*НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, г. Москва,*

<sup>3</sup>*Институт химической физики РАН, г. Москва*

Депонированные формы оксида азота (NO), вероятно, вносят существенный вклад в механизмы реализации многочисленных функций NO в сердечно-сосудистой системе [13]. Понять биологическую роль депонированных форм NO в сердечно-сосудистой системе можно лишь